



Медицинский алфавит
Серии научно-практических рецензируемых журналов

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№1

6 /2013

Школа практикующих врачей

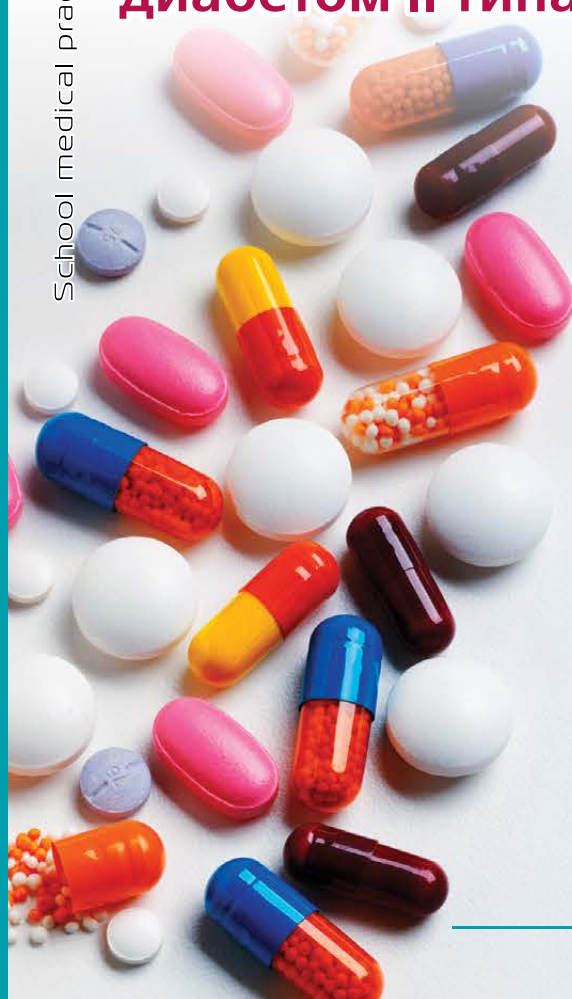
Репринт

PHARMACOTHERAPIES

MEDICAL ALPHABET Russian Professional Medical Journal

School medical practitioners

Особенности терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа



М. А. Гуревич

С. В. Тополянская

Кафедра терапии, Факультет совершенствования врачей ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» ФУВ ГБУЗ МОНИКИ), г. Москва



www.medalfavit.ru

Особенности терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа

М. А. Гуревич, С. В. Тополянская

Кафедра терапии, Факультет усовершенствования врачей ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» (ФУВ ГБУЗ МОНИКИ), г. Москва

Management of arterial hypertension in patients with type II diabetes mellitus

M. A. Gurevich, S. V. Topolyanskaya



М. А. Гуревич

Резюме

В статье отражены современные представления о патогенезе артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и особенности лекарственной терапии АГ у данной категории пациентов. Особое внимание уделено влиянию ингибиторов АПФ (прежде всего периндоприла) на различные патогенетические механизмы макро- и микроангиопатий у больных сахарным диабетом. Описаны преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии ингибитором АПФ (периндоприлом) и диуретиком (индапамидом).

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, макроангиопатия, микроангиопатия, диабетическая нефропатия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы АПФ, диуретики.

Summary

The modern concepts about pathogenesis of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus, as well as features of pharmacotherapy in this patients' group are presented in the article. Special attention to the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (mainly perindopril) on various pathogenesis mechanisms of macrovascular and microvascular complications in patients with diabetes mellitus has been devoted. The advantages of combination therapy with ACE inhibitor (perindopril) and diuretic (indapamide) have been described.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, macrovascular complications, microvascular complications, diabetic nephropathy, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics.

Сахарный диабет (СД) считают в настоящее время неинфекционной эпидемией. Заболевание представляет собой серьезную медико-социальную проблему. В 2011 году сахарным диабетом страдало 366 миллионов жителей планеты, а к 2030 году, по прогнозам экспертов, эта цифра достигнет 552 миллионов человек [1].

Развитие сахарного диабета, особенно СД II типа, связано в свою очередь с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что к заболеваниям, наиболее часто ассоциированным с СД, относят артериальную гипертензию. Частота артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом обоих типов в 1,5–3 раза выше, чем у лиц, не страдающих диабетом, особенно у молодых пациентов. Так, в возрасте 45 лет около 40% больных СД II типа имеют АГ, а к 75 годам эта доля увеличивается до 60% и более. По некоторым данным, частота АГ (оцененной в соответствии с современными рекомендациями) при сахарном диабете II типа достигает 70–80% [2–7].

Следует подчеркнуть определенные различия в манифестации и клинических проявлениях артериальной гипертензии при каждом из типов СД.

Так, при СД I типа АГ возникает примерно у 30% больных. Как правило, она развивается спустя несколько лет после дебюта СД и связана с развитием нефропатии. При сахарном диабете I типа наблюдается пропорциональное повышение систолического и диастолического артериального давления (АД). В то же время при сахарном диабете II типа АГ обычно уже присутствует на момент диагностики СД. При этом не отмечается выраженной взаимосвязи АГ и нефропатии, а повышение систолического АД существенно выше, чем диастолического. У этой категории больных АГ сочетается с ожирением, гиперлипидемией и другими метаболическими расстройствами [8, 9].

Установлено, что комбинация АГ с сахарным диабетом любого типа существенно повышает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к примерно двукратному увеличению частоты возникновения инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, атеросклероза периферических артерий и других сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Так, инфаркт миокарда в два раза чаще возникает при СД, чем

в общей популяции, а инсульт — в 2–6 раз чаще [9, 10]. Наличие СД приводит к увеличению риска развития ИБС в два раза у мужчин и в четыре раза у женщин. Это увеличение отчасти связано с большой распространенностью при СД таких факторов риска, как АГ, дислипидемия и нарушения в свертывающей системе крови [2].

По различным данным, более 85% случаев смерти больных СД обусловлены именно сердечно-сосудистыми заболеваниями [5]. Развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных СД приводит к длительным госпитализациям и существенным затратам здравоохранения на лечение больных, т. к. эта группа осложнений рассматривается как наиболее дорогостоящие осложнения СД.

У больных сахарным диабетом II типа АГ способствует возникновению и прогрессированию различных вариантов макроангиопатий. Хотя поражение крупных сосудов не специфично для сахарного диабета, у больных СД эта патология возникает в более молодом возрасте и характеризуется большей распространенностью. Поражение периферических артерий, в т. ч. перемежающаяся хромота, трофические язвы и гангрена, очень часто возникает

у больных СД. Отмечена существенная корреляция между возникновением макроангиопатий при СД и уровнем систолического артериального давления. Возникающие при СД изменения в эндотелиальных клетках, повышение агрегации тромбоцитов, патологический метаболизм глюкозы и липидов способствуют возникновению и прогрессированию атеросклероза [9].

Кроме того, АГ рассматривают как один из важных факторов возникновения и прогрессирования диабетической микроангиопатии. Микроангиопатия — специфичное для СД осложнение, включающее в себя поражение глаз (ретинопатию), почек (нефроангиосклероз, гломерулосклероз, диабетическую нефропатию) и периферической нервной системы (нейропатию). Доказано, что при сахарном диабете АГ существенно увеличивает исходно высокий риск развития нефропатии, а также является значимым фактором риска ретинопатии [5, 9].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, наблюдающиеся у больных сахарным диабетом, увеличивают риск развития дислипидемии и артериальной гипертензии, а также способствуют возникновению и прогрессированию атеросклероза. Эти нарушения могут быть обусловлены увеличением синтеза ряда провоспалительных цитокинов или прямым пролиферативным действием самого инсулина на гладкомышечные клетки артерий. В состоянии инсулинорезистентности увеличивается содержание в крови провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода, что может приводить к увеличению свертываемости крови и нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации. Кроме того, у больных сахарным диабетом II типа повышаются уровни ингибитора активатора плазминогена I типа в сыворотке крови и в атеросклеротических бляшках коронарных сосудов, а также увеличивается содержание фибриногена в плазме крови [10].

АГ и нарушение толерантности к глюкозе приводят к уменьшению эластичности стенки артерий, а также к структурным и функциональным изменениям в миокарде, таким как гипертрофия левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка. Гипертрофия левого желу-

дочка, в свою очередь, способствует развитию стенокардии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [10].

Таким образом, у больных СД II типа в сочетании с АГ нормализация уровня артериального давления имеет первостепенное значение среди терапевтических мер. Основная цель гипотензивной терапии у больных СД и АГ — уменьшение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, сердечной недостаточности, инсульта) и микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии, нейропатии), а также смертности от этих осложнений [2, 3, 4, 9].

В ходе многочисленных клинических исследований у больных СД продемонстрировано значимое позитивное влияние снижения уровня артериального давления ниже 130/80 мм рт. ст. в отношении уменьшения частоты ИБС, инсульта и клинически значимой нефропатии [2–4, 11, 12]. Следует отметить, что целевые значения артериального давления для больных сахарным диабетом ниже, чем для лиц, не страдающих диабетом. В соответствии с современными рекомендациями, целевой уровень АД для больных СД должен быть менее 130/80 мм рт. ст., а для пациентов, у которых уровень протеинурии превышает 1 г в сутки или регистрируется повышение уровня креатинина в сыворотке крови — менее 125/75 мм рт. ст. [4, 11].

Более высокие цифры артериального давления ассоциируются с более быстрым прогрессированием диабетической нефропатии. В ходе многочисленных исследований показана отчетливая взаимосвязь между высокими уровнями артериального давления и ухудшением функции почек с повышенным риском развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией. По мнению ряда исследователей, высокое систолическое артериальное давление более значимо для прогрессирования поражения почек, чем высокое диастолическое АД или высокое пульсовое давление [4].

В то же время уменьшение уровня АД у больных СД способствует уменьшению частоты различных осложнений. Так, в исследовании НОТ снижение диастолического артериального давления на 4 мм рт. ст. у боль-

ных СД сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий на 50% [13]. В проведенном в Великобритании проспективном эпидемиологическом исследовании (UKPDS) в группе больных сахарным диабетом, у которых осуществлялся более жесткий контроль артериального давления, наблюдалось снижение риска развития любого связанного с СД осложнения на 24%, смертности, обусловленной СД, — на 32%, инсульта — на 44%, сердечной недостаточности — на 56%, микроангиопатий — на 37%. Также обращало на себя внимание уменьшение доли пациентов с прогрессированием ретинопатии на 34%. Для сравнения, при интенсивном подходе к контролю глюкозы снижения риска любого связанного с СД осложнения удалось добиться только на 12%, а микроангиопатий на 25%. Наряду с этим, согласно результатам исследования UKPDS, снижение систолического артериального давления со среднего уровня 154 мм рт. ст. до 144 мм рт. ст. уменьшало риск развития микроальбуминурии на 29% [5].

Следует отметить, что при любом типе СД альбуминурия представляет собой важный прогностический фактор как в отношении прогрессирования диабетического поражения почек, так и сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Альбуминурия при СД II типа ассоциируется с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как повышение АД, дислипидемия и активация эндотелия. Кроме того, регресс экскреции альбумина с мочой сопряжен с улучшением почечной и сердечно-сосудистой выживаемости. У больных СД I и II типа с микроальбуминурией успешное лечение артериальной гипертензии оказывает благоприятное воздействие на альбуминурию [3, 4, 11, 12, 14].

Даже при нормальных значениях альбуминурии у больных СД лечение АГ уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и микроангиопатии.

У пациентов с уровнем артериального давления в диапазоне 130/80–139/89 мм рт. ст. на первом этапе (как минимум в течение трех месяцев) может применяться только немедикаментозная терапия. К немедикаментозному лечению относят ограничение потребления соли, мероприятия, на-

правленные на уменьшение массы тела (низкокалорийная диета, увеличение физической активности), ограничение потребления алкоголя и прекращение курения. Однако, как правило, с помощью одной лишь немедикаментозной терапии не удается достичь целевых значений АД, в связи с чем назначают фармакологические препараты. У больных СД был отмечен хороший гипотензивный эффект всех пяти основных классов гипотензивных средств (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы и диуретики) [2, 3, 4, 15].

Однако, учитывая результаты ряда исследований, продемонстрировавших улучшение ряда почечных исходов под влиянием ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II считают в настоящее время препаратами первого ряда у больных с сахарным диабетом, особенно при наличии микроальбуминурии [4, 9, 11, 12].

Система ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) — важное звено возникающих при сахарном диабете гемодинамических расстройств. Прямые провоспалительные и профибротические эффекты ангиотензина II и альдостерона приводят к ухудшению адаптивных изменений в почках. Ангиотензин II способствует пролиферации мезангиальных клеток клубочков и вызывает расширение мезангия, что рассматривают как раннюю стадию диабетической нефропатии [8, 10]. Гипергликемия связана с повышенной секрецией внеклеточного матрикса в мезангиальных клетках и эпителиальных клетках канальцев. Следовательно, нефропротекцию считают одной из основных целей гипотензивной терапии при сахарном диабете.

Фармакологические агенты, ингибирующие РААС, замедляют прогрессирование дисфункции почек более эффективно, чем другие классы гипотензивных препаратов. Блокада РААС приводит к дополнительному позитивному влиянию на функцию почек. Следует подчеркнуть, что внутрипочечные эффекты данного класса препаратов не зависят от степени снижения системного артериального

давления и обнаруживаются у больных с нормальным уровнем артериального давления и микроальбуминурией. Вазодилатация эфферентных артериол с уменьшением внутриклубочкового давления приводит к предотвращению или задержке прогрессирования диабетической нефропатии. Гипотензивные препараты, ингибирующие РААС, улучшают скорость клубочковой фильтрации, уменьшают соотношение альбумин/креатинин в моче и замедляют прогрессирование нефропатии от стадии микроальбуминурии к макроальбуминурии. Вместе с тем они могут замедлять начало или даже вызывать регресс микроальбуминурии, снижая риск появления клинически значимой нефропатии и уменьшая смертность больных сахарным диабетом. Таким образом, гипотензивное действие блокаторов РААС наряду с их нефропротективными свойствами способствовало их практически обязательному использованию у всех больных сахарным диабетом и артериальной гипертонией [2, 3, 4, 8, 10, 11, 15, 16].

К системным эффектам основного класса препаратов, блокирующих РААС, — ингибиторов АПФ — относят уменьшение повышенной сосудистой резистентности, причем без рефлекторной активации симпатической нервной системы; увеличение перфузии жизненно важных органов; обратное развитие гипертрофии миокарда; уменьшение тонуса симпатической нервной системы и уменьшение потребности миокарда в кислороде; уменьшение пред- и постнагрузки [10].

В ходе многочисленных клинических исследований ингибиторов АПФ было подтверждено их позитивное влияние на течение сахарного диабета. У больных сахарным диабетом II типа ингибиторы АПФ снижают риск развития микро-и макроангиопатий, уменьшают смертность больных с наличием сердечно-сосудистых заболеваний или с факторами риска данных заболеваний, а также предотвращают или замедляют прогрессирование диабетической ретинопатии, тогда как АГ и гипергликемия ускоряют развитие диабетической ретинопатии, особенно в ходе беременности [5, 9, 10, 11, 12].

У больных СД ингибиторы АПФ не оказывают неблагоприятного эффекта на различные метаболические параме-

тры и не влияют на метаболизм глюкозы и липидов. Более того, ингибиторы АПФ улучшают чувствительность к инсулину и предотвращают развитие новых случаев сахарного диабета II типа, особенно по сравнению с такими гипотензивными средствами, как диуретики и неселективные β -адреноблокаторы. Кроме того, существуют доказательства того, что у больных сахарным диабетом II типа на фоне терапии ингибиторами АПФ регистрируются более низкие уровни гликированного гемоглобина ($HbA1c$), чем при лечении β -адреноблокаторами. Предполагают, что благоприятные эффекты ингибиторов АПФ в отношении метаболизма глюкозы могут способствовать у больных АГ и СД улучшению сердечно-сосудистых исходов, что подтверждается результатами клинических исследований [10].

Существует несколько возможных объяснений позитивного влияния ингибиторов АПФ на метаболизм глюкозы: их действие может быть опосредовано через ингибирование ангиотензина II или за счет механизмов, независимых от ангиотензина II. Как полагают, ангиотензин II блокирует дифференцировку адипоцитов, приводя к аккумуляции липидов в мышцах, печени и поджелудочной железе, что, в свою очередь, уменьшает чувствительность к инсулину. Также известно, что ангиотензин II нарушает внутриклеточные пути передачи сигналов инсулина посредством повышения фосфорилирования рецепторов инсулина, субстрата 1 рецептора инсулина и фосфатидилинозитол-3-киназы. Блокада РААС может, следовательно, улучшить чувствительность к инсулину путем ингибирования одного или нескольких механизмов, индуцированных ангиотензином II. Так, на фоне блокирования РААС наблюдается повышение концентрации адипонектина наряду с улучшением других параметров инсулиночувствительности, тогда как у пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину она уменьшается [8, 10].

В эксперименте инфузия ангиотензина II нарушает первую фазу высвобождения инсулина панкреатическими β -клетками; следовательно, активация РААС внутри островковых клеток поджелудочной железы может представлять собой независимый механизм прогрессирования повреждения кле-

ток, а блокада РААС может ослаблять неблагоприятные эффекты ангиотензина II на структуру панкреатических островков и их функцию [10].

Однако свыше двух третей больных АГ нуждаются в применении нескольких препаратов для достижения целевых значений артериального давления. Для больных СД II типа это еще более актуально, так как у этих больных требуется более жесткий контроль артериального давления. В соответствии с современными рекомендациями, для достижения целевого артериального давления у подавляющего большинства подобных больных необходима комбинированная терапия ингибитором АПФ (или блокатором рецепторов ангиотензина II) и диуретиком [2, 3, 4, 14].

Сочетание ингибитора АПФ диуретика имеет потенциальные преимущества. Ингибитор АПФ компенсирует индуцированную диуретиком активность ренина плазмы, тогда как вызванная диуретиком потеря солей потенцирует эффект ингибитора АПФ; это действие усиливается на фоне уменьшения потребления соли. Использование такой комбинации особенно полезно у больных сахарным диабетом, где имеется мишень для специфического нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ, а также избыточная задержка натрия (рис. 1) [8]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что комбинация тиазидных / тиазидоподобных диуретиков с ингибиторами АПФ более эффективна чем монотерапия каждым из данных гипотензивных препаратов [4].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают содержание натрия в организме посредством своего натрийуретического эффекта, а также оказывают вазодилатирующее действие. Учитывая подтвержденное в исследованиях положительное действие этих препаратов на сердечно-сосудистые исходы, эти препараты представляются рациональным выбором в качестве препаратов второй линии или как первоначальная терапия в комбинации ингибиторами АПФ у больных СД [4].

Особый интерес в связи с этим представляет применение у больных СД II типа и АГ комбинации одного из наиболее изученных ингибиторов АПФ периндоприла и метаболически нейтрального тиазидоподобного диуретика

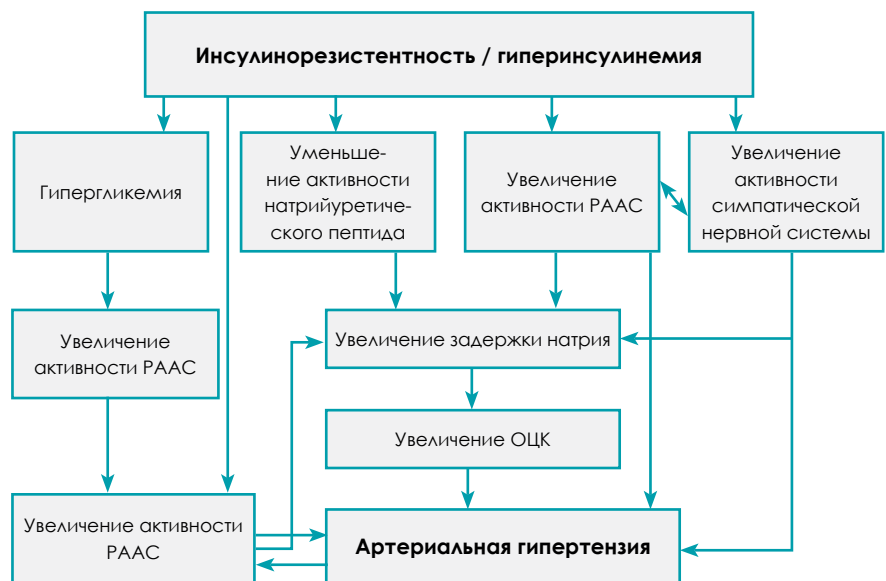


Рис. 1. Схема патогенеза артериальной гипертензии при сахарном диабете*.

* Адаптировано из Sampanis C., Zamboulis C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. HIPPOKRATA 2008, 12, 2: 74–80.

индапамида. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, нефропротективное действие периндоприла отмечено у больных сахарным диабетом, как с наличием артериальной гипертензии, так и без нее, у пациентов с микроальбуминурией и без нее. У пациентов с АГ и СД II типа и микроальбуминурией периндоприл уменьшал выраженность экскреции альбумина с мочой. На стадии протеинурии периндоприл предотвращал прогрессирование нефропатии у больных СД путем замедления структурных и других изменений в почках (например, интерстициального фиброза, расширения мезангия и уменьшения экспрессии нефрина). Периндоприл значительно снижает экспрессию гена, трансформирующего фактор роста $\beta 1$ в ткани почек больных диабетической нефропатией. Терапия периндоприлом у больных АГ способна предотвратить потерю скорости клубочковой фильтрации [10].

В ряде исследований продемонстрировано нефропротективное действие периндоприла у больных сахарным диабетом I и II типа при нормальном уровне артериального давления. В одном из исследований с участием 89 больных сахарным диабетом I типа и с отсутствием доказательств микроальбуминурии, периндоприл существенно уменьшал соотношение альбумин/креатинин в моче, в то время как при нормотензии у пациентов СД I

типа с микроальбуминурией периндоприл значительно уменьшал экскрецию альбумина с мочой [17]. Во втором исследовании у 7 из 13 больных, получавших периндоприл, к концу исследования обнаружена нормаальбуминурия, тогда как в группе нифедипина этот эффект не зарегистрирован ни в одном наблюдении [18]. При нормотензии у больных сахарным диабетом II типа с микроальбуминурией терапия периндоприлом стабилизировала индекс экскреции альбумина с мочой в течение, как минимум, шести лет [19].

У больных АГ и диабетической нефропатией терапия периндоприлом способствует не только значительному снижению суточного артериального давления, но и уменьшению выраженности повышения артериального давления в ночное время, которое часто приводит к повреждению органов-мишеней у этой группы пациентов [10].

У больных СД II типа и АГ периндоприл существенно снижал плазменные уровни ингибитора активатора плазминогена I типа, тогда как применение лозартана не приводило к подобному снижению. Периндоприл также значительно снижает уровень фактора фон Виллебранда в сыворотке крови (маркера эндотелиального повреждения) и асимметричного диметиларгинина (эндогенного ингибитора синтазы оксида азота). У крыс со стрептозоцин-индуцированным диабетом

периндоприл приводил к уменьшению выраженности гипертрофии стенок мезентериальных артерий, что, как предполагают, является результатом ингибирования экспрессии трансформирующего фактора роста β . Кроме того, в экспериментальных исследованиях на животных продемонстрировано позитивное влияние периндоприла на клетки эндотелия аорты и эндотелий-зависимой релаксации [10].

Использование периндоприла уменьшает выраженность фиброза и снижает экспрессию белков внеклеточного матрикса и просклеротических факторов роста, которые способствуют развитию дисфункции β -клеток поджелудочной железы и возникновению сахарного диабета. Кроме того, ингибиторы АПФ могут изменять метаболизм глюкозы путем уменьшения опосредованной ангиотензином II сосудистой резистентности, улучшая таким образом микроциркуляторный кровоток. Увеличение перфузии скелетных мышц и (или) β -клеток панкреатических островков в свою очередь приводит к повышению высвобождения инсулина из поджелудочной железы и улучшению доставки глюкозы и инсулина на периферию [10].

В то же время именно периндоприл, но не антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан, улучшал чувствительность к инсулину и уменьшал уровни фибриногена у больных с избыточной массой тела и АГ. С учетом данных находок, предполагают, что улучшение чувствительности к инсулину на фоне применения ингибиторов АПФ может быть опосредовано не блокадой ангиотензина II, а другими факторами, например увеличением уровня эндогенных кининов. Потенцирование брадикинина, мощного вазодилатора, стимулирующего передачу сигналов инсулина и транслокацию белков-переносчиков глюкозы в скелетные мышцы, может обуславливать некоторые гемодинамические и негемодинамические эффекты ингибирования АПФ. Следует отметить, что в группе ингибиторов АПФ периндоприл имеет одно из наиболее благоприятных соотношений брадикинин/ангиотензин II [10].

Периндоприл предотвращает прогрессирование диабетической ретинопатии. Так, в одном из исследований с участием 45-ти больных СД и АГ по-

казано, что периндоприл оказывает благоприятное гемодинамическое воздействие на сетчатку глаза, способствуя уменьшению неоваскуляризации и снижению кровотока в сетчатке на 7,2% (по сравнению с исходными значениями), тогда как препарат сравнения ателолол увеличивал кровоток на 15,3% [20].

Длительная терапия периндоприлом у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом способствует уменьшению гипертрофии стенки сонных артерий и увеличению их внутреннего диаметра. В ходе исследования Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess stiffness (DAPHNET) на фоне терапии периндоприлом наблюдалось дозозависимое уменьшение ригидности и повышение растяжимости сонных артерий, причем вне зависимости от снижения системного артериального давления [21]. Уменьшение ригидности стенок артерий в ходе долгосрочного лечения периндоприлом может способствовать уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и артериальной гипертензией [10, 21].

В крупном исследовании Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study (PROGRESS) у больных с инсультом в анамнезе, в котором примерно 50% больных имели артериальную гипертензию и около 15% — сахарный диабет, применение комбинации периндоприла с индапамидом способствовало уменьшению относительного риска инсульта на 28%, нефатальных инфарктов миокарда — на 38%, сердечной недостаточности — на 26% [22].

В ходе многоцентрового исследования EUROPA показаны благоприятные эффекты периндоприла в отношении снижения заболеваемости и смертности у больных с ишемической болезнью сердца, как с наличием артериальной гипертензии, так и без нее. Достоверного снижения относительного риска возникновения первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда или остановки сердца с последующей реанимацией) удалось достичь во всех подгруппах больных, включая пациентов с сахарным диабетом (PERindopril Substudy in Coronary Artery Disease and Diabetes; PERSUADE), у которых это снижение

составило 19% (в общей популяции исследования 20%). У больных СД уменьшение относительного риска возникновения вторичных конечных точек (фатального и нефатального инфаркта миокарда, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью) (на 23 и 46% соответственно) было также сопоставимо с общими данными исследования EUROPA. Однако снижение абсолютного риска было более выражено у больных сахарным диабетом, чем в общей популяции больных (на 2,9 и 1,9% соответственно) [23].

Эффективность периндоприла у больных сахарным диабетом (как с наличием АГ, так и без нее) изучалась в крупномасштабном рандомизированном (2 × 2) исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN modified release Controlled Evaluation) [9, 24–27]. В данном проекте изучали влияние комбинации таких гипотензивных препаратов, как периндоприл и индапамид, наряду с тщательным контролем гликемии (направленном на достижение концентрации HbA1C 6,5% или меньше) в отношении уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений (нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности) и микроангиопатий (новой или ухудшившейся нефропатии и ретинопатии).

Всего в данное исследование было включено 11 140 больных, среднее наблюдение за которыми составило пять лет. Все пациенты составили четыре группы: 1) группа «интенсивного снижения гликемии» в сочетании с гипотензивной терапией (с помощью комбинации периндоприла и индапамида), 2) «стандартная терапия сахарного диабета» в сочетании с гипотензивной терапией, 3) «интенсивное снижение гликемии» и плацебо и 4) «стандартная терапия сахарного диабета» и плацебо. В течение наблюдения у 2 125 больных возникли те или иные сердечно-сосудистые события или микроангиопатия: у 18,1% в группе интенсивного снижения гликемии и у 20,0% в группе стандартной терапии СД ($p = 0,013$). Существенных различий между двумя этими группами в отношении частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений не наблюдалось ($p = 0,32$). Однако была отмечена разница в ча-

стоте возникновения микроангиопатий с 14%-м уменьшением относительного риска в группе интенсивного снижения гликемии ($p = 0,01$), что особенно проявлялось уменьшением риска возникновения диабетической нефропатии [9, 24].

С другой стороны, при использовании комбинированной гипотензивной терапии периндоприлом и индапамидом удалось снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и микроангиопатий ($p = 0,04$, по сравнению с плацебо). В ходе исследования в группе больных, получавших периндоприл/индапамид, отмечено снижение систолического артериального давления в среднем на 5,6 мм рт. ст., а диастолического — на 2,2 мм рт. ст., по сравнению с плацебо. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания в группе периндоприла/индапамида удалось снизить на 18% ($p = 0,03$, по сравнению с плацебо), а смерти от любой причины — на 14% ($p = 0,03$). Кроме того, в группе периндоприла/индапамида отмечено снижение коронарных событий на 14% ($p = 0,02$), а также прогрессирования почечной почечной патологии на 21% ($p < 0,0001$). Эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом не зависела от исходного уровня артериального давления и от сопутствующей терапии [24–27].

Таким образом, у больных сахарным диабетом II типа комбинированная гипотензивная терапия периндоприлом и индапамидом существенно уменьшает число сердечно-сосудистых осложнений и смертность, а также ведет к выраженному нефропротективному эффекту, что крайне существенно для больных СД. Следует подчеркнуть, что жесткий контроль уровня гликемии у этих же больных не приводил к подобным благоприятным эффектам.

Результаты исследования ADVANCE внесли существенный вклад в подтверждение последних рекомендаций о том, что комбинация ингибитора АПФ и диуретика является терапией первого ряда у больных СД II типа и АГ, так как наряду с гипотензивным эффектом данная терапия способствует уменьшению риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии, частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений и смертности больных.

Применение двух препаратов в одной таблетке существенно улучшает приверженность больных рекомендациям врача и соблюдение ими назначенной терапии. Это имеет особое значение для такой категории больных, как пациенты СД II типа, для которых характерна полиморбидность с наличием множества ассоциированных состояний и соответственно вынужденная полипрагмазия. Кроме того, приверженность больных лечению нередко зависит от материальной доступности препаратов. К сожалению, нередко приходится сталкиваться с прекращением приема эффективных оригинальных препаратов из-за их большей стоимости.

В связи с этим представляет интерес препарат Периндид (фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом компании «Эдж Фарма»), который, исходя из вышесказанного, может сыграть существенную роль в терапии пациентов с сочетанием АГ и СД II типа. В заключение следует отметить, что все указанные выше международные исследования проводились с использованием соли периндоприла эрбумин, которая и входит в состав препарата Периндид.

Список литературы

1. Данные Всемирной федерации диабета. Accessed at www.idf.org
2. American Diabetes Association. Hypertension Management in Adults With Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S65-S67.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49 (2), Suppl 2.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 713–20.
6. Arauz-Pacheco C., Parrott M. A., Raskin P. The Treatment of Hypertension in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (1): 134–147.
7. Fox C. S., Coady S., Sorlie P. D., et al. Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 115: 1544–1550.
8. Sampanis C., Zamboulis C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. *HIPPOKRATIA* 2008, 12, 2: 74–80.
9. HELLER S.R., on behalf of the ADVANCE collaborative group. A Summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 2): S357–S361.
10. Marre M., Leye A. Effects of perindopril in hypertensive patients with or without type 2 diabetes mellitus, and with altered insulin sensitivity. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 163–73.

11. Bocanu E. V., Botez C. Management of arterial hypertension in adults with diabetes and chronic kidney disease. *Management in health* 2011; 15 (3): 11–15.
12. Mogensen C. E., Viberti G., Halimi S., et al. Effect of Low-Dose Perindopril/Indapamide on Albuminuria in Diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. *Hypertension.* 2003; 41:1063–1071.
13. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998; 351 (9118): 1755–1762.
14. Bakris G. L., Williams M., Dworkin L., et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36 (3): 646–661.
15. Vijan S., Hayward R. A. Treatment of Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in Diabetes Care. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 593–602.
16. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A. P., et al. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.
17. Kvetny J., Gregersen G., Smith Pedersen R. Randomized, placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *Q J Med.* 2001; 94: 89–94.
18. Jerums G., Allen T. J., Campbell D. J., et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 890–899.
19. Jerums G., Allen T. J., Campbell D. J., et al. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetic Med.* 2004; 21: 1192–1199.
20. Patel V., Rassam S. M. B., Chen H. C., et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril and beta-blockade with atenolol on retinal blood flow in hypertensive diabetic subjects. *Metabolism* 1998; 47 (Suppl. 1): 28–33.
21. Tropeano A., — L., Boutouyrie P., Pannier B., et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long term angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 1–7.
22. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
23. Daly C. A., Fox K. M., Remme W. J., et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1369–1378.
24. Patel A., for the ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370 (9590): 829–40.
25. Chalmers J., Kengne A. P., Joshi R., Perkovic V., Patel A. New insights from ADVANCE. *J Hypertens Suppl.* 2007; 25 (1): S23–30.
26. Chalmers J., Joshi R., Kengne A. P., et al. Efficacy and safety of fixed combination of perindopril and indapamide in type 2 diabetes: results from ADVANCE in context of available evidence. *J Hypertens Suppl.* 2008; 26 (3): S21–7.
27. Chalmers J., Joshi R., Kengne A. P., MacMahon S. Blood pressure lowering with fixed combination perindopril-indapamide: key findings from ADVANCE. *J Hypertens Suppl.* 2008; 26 (2): S11–5.





Пациенты с сочетанием АГ и СД 2 типа,
которым необходим **двойной эффект**,
а не 2 препарата...

Периндид
периндоприл + индапамид

4 мг + 1,25 мг

2 мг + 0,625 мг

Дополнительное преимущество для пациентов с АГ и СД



ООО "Эдж Фарма Рус"
Москва, ул. Обручева, д. 4, корп. 3, оф. 158
Тел.: 8 (495) 9364145, факс: 8 (495) 7750407
www.edgepharma.co.in

 **Эдж Фарма**
Двигаясь вперед, преобразуем жизнь